

PCT/JP03/14986

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25.11.03

PCT/JP03/14986

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

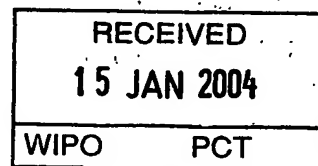
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年11月26日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-342399

[ST. 10/C]: [JP2002-342399]

出 願 人  
Applicant(s): 丸石製薬株式会社



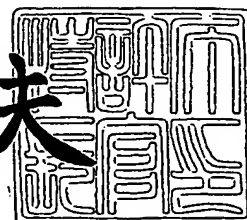
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月25日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-310725(

【書類名】 特許願  
【整理番号】 184592  
【提出日】 平成14年11月26日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D209/44  
A61K 31/4035 AAE

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市鶴見区横堤 1 - 1 2 - 1 3 - 3 0 7  
【氏名】 豊岡 康平

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市鶴見区今津中 2 - 2 - 1 8  
【氏名】 金光 範昌

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府四條畷市清滝中町 2 - 6 5  
【氏名】 吉村 昌和

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府交野市幾野 2 - 1 5 - 1  
【氏名】 栗山 晴夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市川西町 3 - 1 1 - 1 2  
【氏名】 田村 隆

## 【特許出願人】

【識別番号】 393028036  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区伏見町 2 丁目 3 番 5 号  
【氏名又は名称】 丸石製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100062144  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 青山 葆

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086405

【弁理士】

【氏名又は名称】 河宮 治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100106518

【弁理士】

【氏名又は名称】 松谷 道子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0013227

【プルーフの要否】 要

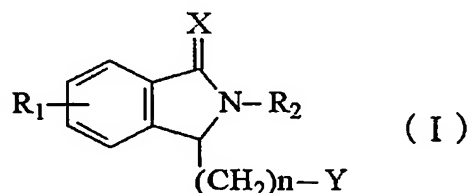
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イソインドリン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



【式中、 $R_1$  は 1 ～ 3 個の、同一であっても異なっても良い炭素数 1 ～ 3 のアルキルまたはアルコキシ基を示す；

$X$  は酸素原子または硫黄原子を示す；

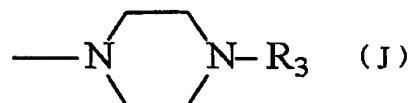
$R_2$  は置換されていてもよいフェニル（但し、フェニル基の 3 位および 4 位が、同時にアルコキシで置換されることはない）、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミニジル、シクロヘキシル、メチルピペラジニル、またはナフチルを示す；

$n$  は 1 ～ 8 の数を示す；

$Y$  は水素、

下式 (J) で示される基

【化 2】



（式中、 $R_3$  は水素、炭素数 1 ～ 8 の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数 1 ～ 3 の 1 以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジル、2-ピリミニジルからなる群から選択される基）、

下式で示される基

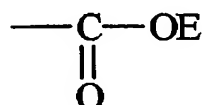
## 【化3】



(式中、Wは酸素または硫黄原子、Aは炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジルアミノ、または前記式(J)で示される基)、

下式で示される基

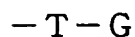
## 【化4】



(式中、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1,3-ベンゾジオキソリル、または1H-インドリルを示す、ここでフェニルおよびピリジルはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピル、アリルで置換されていてもよい)、または

下式で示される基

## 【化5】



(式中、Tは酸素、硫黄またはNH、Gは水素、炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、またはアルキルカルボニルを示す)

を示す;

但し、Yが水素以外の基である場合、nは1～3の数を示す]

で示される化合物、またはその塩。

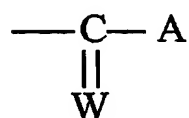
【請求項2】  $R_1$  がメチル、エチルおよびメトキシからなる群から選択される2個の基である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】  $R_1$  が5,6-ジメチルである、請求項2記載の化合物。

【請求項4】  $R_2$  が置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである、請求項1～3いずれかに記載の化合物。

【請求項5】  $n$  が1であり、 $Y$  が

【化6】



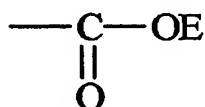
(式中、 $W$  は酸素、 $A$  は炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキルもしくは式

(J) (式(J) 中、 $R_3$  はメチルまたはイソプロピルである))

である、請求項1～4いずれかに記載の化合物。

【請求項6】  $n$  が1であり、 $Y$  が

【化7】

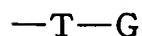


(式中、 $E$  はプロピルまたはイソブチル、もしくは1以上のメチルおよび／またはメトキシで置換されているフェニル)

である、請求項1～4いずれかに記載の化合物。

【請求項7】  $n$  が2であり、 $Y$  が

【化8】

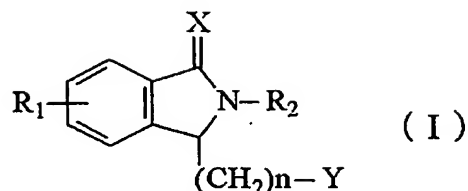


(式中、 $T$  は酸素若しくは硫黄であり、 $G$  はエチルまたはプロピル基である)

である、請求項1～4いずれかに記載の化合物。

【請求項8】 式(I)

## 【化 9】



【式中、 $R_1$  は 1～3 個の、同一であっても異なっても良い炭素数 1～3 のアルキルまたはアルコキシ基を示す；

$X$  は酸素原子または硫黄原子を示す；

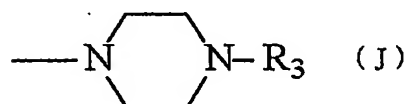
$R_2$  は置換されていてもよいフェニル（但し、フェニル基の 3 位および 4 位が、同時にアルコキシで置換されることはない）、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミニジル、シクロヘキシル、メチルピペラジニル、またはナフチルを示す；

$n$  は 1～8 の数を示す；

$Y$  は水素、

下式 (J) で示される基

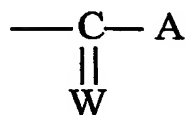
## 【化 10】



（式中、 $R_3$  は水素、炭素数 1～8 の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数 1～3 の 1 以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジル、2-ピリミニジニルからなる群から選択される基）、

下式で示される基

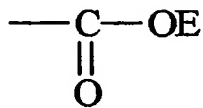
## 【化 11】



（式中、 $W$  は酸素または硫黄原子、 $A$  は炭素数 1～5 の直鎖または分岐鎖状アルキル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジ

ルアミノ、または前記式 (J) で示される基)、  
下式で示される基

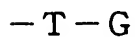
【化 12】



(式中、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1,3-ベンゾジオキソリル、または1H-インドリルを示す、ここでフェニルおよびピリジルはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピル、アリルで置換されていてもよい)、または

下式で示される基

【化 13】



(式中、Tは酸素、硫黄またはNH、Gは水素、炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、またはアルキルカルボニルを示す)

を示す；

但し、Yが水素以外の基である場合、nは1～3の数を示す]

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容されるビヒクルを含有してなる、哺乳動物のための麻酔・鎮静薬組成物。

【請求項9】 R<sub>1</sub>がメチル、エチルおよびメトキシからなる群から選択される2個の基である、請求項8記載の組成物。

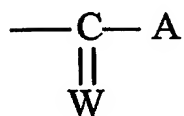
【請求項10】 R<sub>1</sub>が5,6-ジメチルである、請求項9記載の組成物。

【請求項11】 R<sub>2</sub>が置換していてもよいフェニルまたはピリジルである、請求項8～10いずれかに記載の組成物。



【請求項 12】  $n$  が 1 であり、 $Y$  が

【化 14】



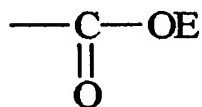
(式中、 $W$  は酸素、 $A$  は炭素数 1 ～ 5 の直鎖または分岐鎖状アルキルもしくは式

(J) (式 (J) 中、 $R_3$  はメチルまたはイソプロピルである) )

である、請求項 8 ～ 11 いずれかに記載の組成物。

【請求項 13】  $n$  が 1 であり、 $Y$  が

【化 15】

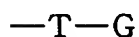


(式中、 $E$  はプロピルまたはイソブチル、もしくは 1 以上のメチルおよび／またはメトキシで置換されていてもよいフェニル)

である、請求項 8 ～ 11 いずれかに記載の組成物。

【請求項 14】  $n$  が 2 であり、 $Y$  が

【化 16】

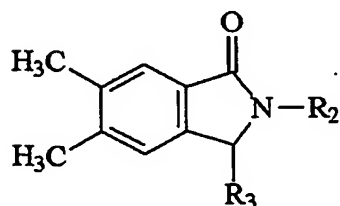


(式中、 $T$  は酸素または硫黄であり、 $G$  はエチルまたはプロピルである)

である、請求項 8 ～ 11 いずれかに記載の組成物。

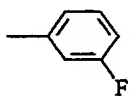
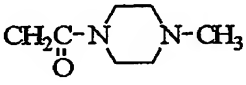
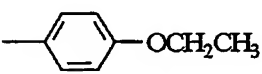
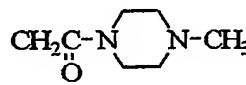
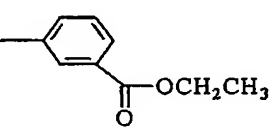
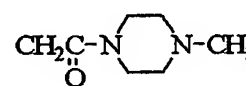
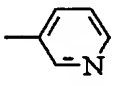
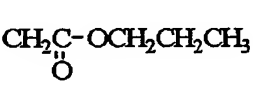
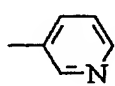
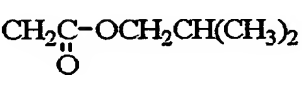
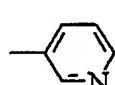
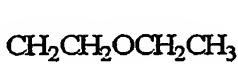
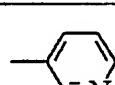

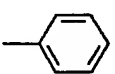
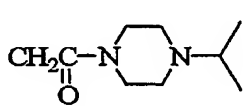
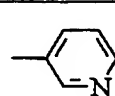
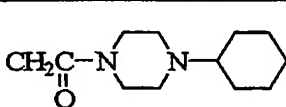
【請求項 15】 以下の式

【化 17】



式中、 $R_2$  および  $R_3$  は以下の組合せである

## 【化18】

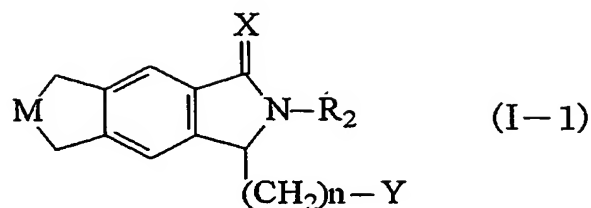
R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
	
	
	
	
	
	
	
	
	

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容されるピピクルを含有してなる、麻酔・鎮静薬組成物。

【請求項16】 静脈投与のためのものである、請求項8～15いずれかに記載の組成物。

【請求項17】 式(I-1)：

## 【化19】



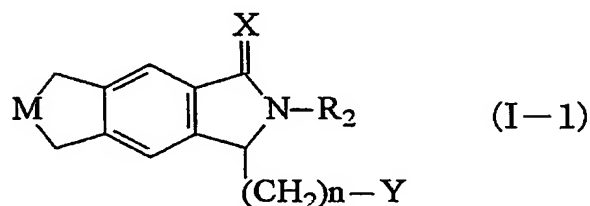
[式中、Mは $-(CH_2)_m-$  (mは1または2)、酸素、硫黄またはNHを示す  
Xは酸素または硫黄を示す。

$R_2$ 、Yおよびnは請求項1と同意である]

で表される化合物またはその塩。

【請求項18】 式 (I-1)

## 【化20】



[式中、Mは $-(CH_2)_m-$  (mは1または2)、酸素、硫黄またはNHを示す  
Xは酸素または硫黄を示す。

$R_2$ 、Yおよびnは請求項1と同意である]

で表される化合物またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容されるビヒクルを含有する、麻酔・鎮静薬組成物。

【請求項19】 静脈投与のためのものである、請求項18記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、新規イソインドリン誘導体に関する。本発明のイソインドリン誘導体は、医薬、特に麻酔薬またはその中間体として有用である。

## 【0002】

## 【従来の技術】

中枢神経系に作用する薬剤としてこれまでにイソインドリン骨格を有する化合

物が見い出されてきたが、これらの多くは精神安定剤、鎮痙剤または抗不安薬の開発を目的としたものであった。静脈投与により麻酔作用を発現するようなイソインドリン誘導体はこれまでに報告されていない。

### 【0003】

中枢神経系に作用する薬剤、とりわけ静脈麻酔薬は速効性を有すること、麻酔からの回復が速やかであることが望まれる。また静脈投与を目的とすることから、水溶性であることが望ましい。例えば現在静脈麻酔薬として使用されているプロポフォール（2,6-ジイソプロピルフェノール）は水にほとんど溶けないため、大豆油、グリセリン、精製卵リン脂質の乳濁液にエマルジョン化した製剤として使用されている。このため注射時の血管痛や脂質蓄積および易感染性等が指摘されている。

### 【0004】

中枢神経系に作用する薬剤であって、副作用が少なく、水に溶解させ得る、あるいは水と混和し得るという観点から、未だ満足すべき化合物は見い出されていない。

### 【0005】

#### 【発明が解決しようとする課題】

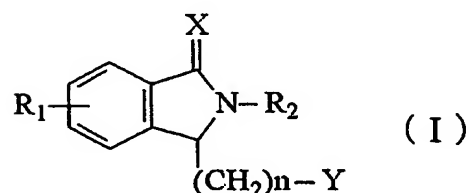
本願発明は、速効性を有し、麻酔からの回復が速やかであり、水溶性もしくは水混和性である静脈麻酔薬として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

### 【0006】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明は、式 (I)

#### 【化21】



[式中、R<sub>1</sub>は1～3個の、同一であっても異なっても良い炭素数1～3の

アルキルまたはアルコキシ基を示す；

Xは酸素原子または硫黄原子を示す；

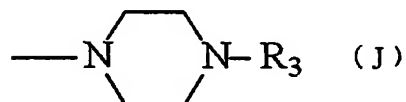
R<sub>2</sub>は置換されていてもよいフェニル（但し、フェニル基の3位および4位が、同時にアルコキシで置換されることはない）、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミニジル、シクロヘキシル、メチルピペラジニル、またはナフチルを示す；

nは1～8の数を示す；

Yは水素、

下式（J）で示される基

【化22】



（式中、R<sub>3</sub>は水素、炭素数1～8の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジル、2-ピリミニジルからなる群から選択される基）、

下式で示される基

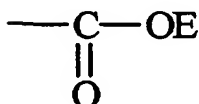
【化23】



（式中、Wは酸素または硫黄原子、Aは炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジルアミノ、または前記式（J）で示される基）、

下式で示される基

【化24】



(式中、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1,3-ベンゾジオキソリル、または1H-インドリルを示す、ここでフェニルおよびピリジルはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピルまたはアリルで置換されていてもよい)、または

下式で示される基

【化25】

-T-G

(式中、Tは酸素、硫黄またはNH、Gは水素、炭素数1～5の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、またはアルキルカルボニルを示す)

を示す；

但し、Yが水素以外の基である場合、nは1～3の数を示す]

で示される化合物、またはその塩を提供する。

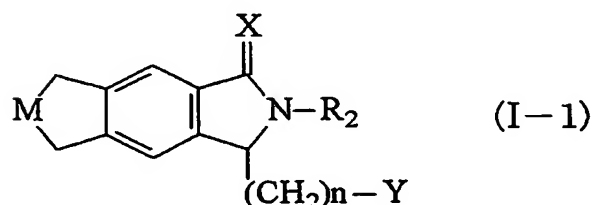
【0007】

本発明はさらに、式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容されるビヒクルを含有する、麻酔・鎮静薬組成物を提供する。本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、特に静脈麻酔薬として全身麻酔に好適に用いられる。

【0008】

さらに本発明は、式(I-1)：

【化26】



[式中、Mは $-(CH_2)_m-$  (mは1または2)、酸素、硫黄またはNHを示す  
Xは酸素または硫黄を示す。

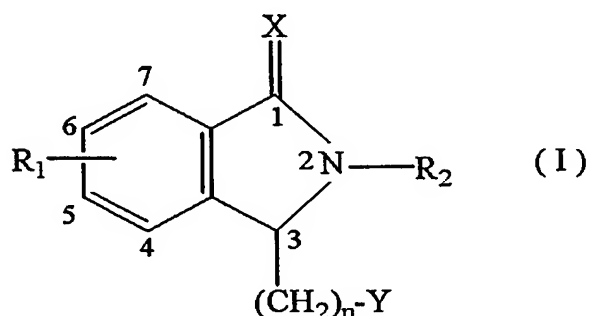
$R_2$ 、Yおよびnは請求項1と同意である]

で表される化合物またはその塩、並びに該化合物またはその医薬上許容される塩  
および医薬上許容されるビヒクルを含有する、麻酔・鎮静薬組成物を提供する。

# 【0009】

なお、本明細書および請求の範囲の記載において、特に断りの無い場合には式  
(I) およびその他で示されるイソインドリン環上の各原子の番号付は以下の通  
りとする：

# 【化27】



# 【0010】

## 【発明の実施の形態】

式 (I) の好ましい態様において、 $R_1$  は1～2個の同一であっても異なっ  
ていてもよい、メチル、エチルおよびメトキシからなる群から選択される。特に、  
2個であることが好ましく、とりわけイソインドリン骨格の5，6一位がいずれ  
もメチルである5，6－ジメチル化合物が好適に用いられる。

Xは酸素または硫黄を示すが、特に酸素が好ましい。

# 【0011】

$R_2$  は置換基を有していてもよいフェニル (但し、3位および4位に、同時に  
アルコキシが置換することはない)、ピリジル、ピリジルメチル、ピリミニジル  
、シクロヘキシル、メチルピペラジニルおよびナフチルからなる群から選択され  
る。これらのうちでも、特に置換基を有していてもよいフェニルおよびピリジル  
が好ましい。

これらの環状基は1～3個、より好ましくは1または2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシ、炭素数1～4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル）、炭素数1～4のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ）、トリフルオロメチル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルコキシ（例、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシおよびトリフルオロプロポキシ）、アミド、シアノ、炭素数1～4のアルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ）、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、メチレンジオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、炭素数2～5のアルカノイルオキシ（アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ）、 $\omega$ -ヒドロキシアルキル（炭素数1～3）（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、アルカノイル（炭素数2～5）-アルキル（炭素数1～3）（例、アセチルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシメチル）、炭素数2～5のアルカノイルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル）などが挙げられる。

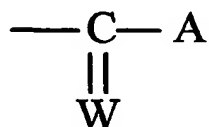
### 【0012】

前記した置換基は環状基のいかなる位置に置換していてもよいが、ベンゼン環の場合は無置換、3位または4位がフッ素、4位が炭素数1～4のアルコキシ、3位がアルコキシカルボニル、メチルアミノまたはジメチルアミノで置換されたものが好ましい。R<sub>2</sub>がピリジン環の場合は無置換のものが最も好ましい。

### 【0013】

Yが

### 【化28】





である場合、Wは酸素または硫黄を示すが、特に酸素が好ましい。

#### 【0014】

Aは、炭素数1～5までの直鎖または分岐鎖状アルキル、2-ジメチルアミノエチルアミノ、2-チアゾリルアミノ、4-メチルホモピペラジニル、4-ピペリジノピペリジノ、ジメチルアミノアニリノ、ピリジルアミノ、または前記式(J)である。

#### 【0015】

この場合、式(J)におけるR<sub>3</sub>の置換基としては水素、炭素数1～8までの直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル(例3, 3, 3-トリフルオロプロピル)、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ピリジル、2-ピリミジニルが例示される。

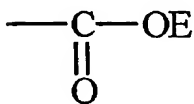
#### 【0016】

上記のうち、Aとしては炭素数1～5までのアルキル、特に直鎖状アルキルもしくは前記式(J)が好ましく、とりわけ式(J)であってR<sub>3</sub>がメチルまたはイソプロピルである基が好ましい。Yが上記の場合にはnは好適には1または2を示し、とりわけ1であることが好ましい。

#### 【0017】

Yが

#### 【化29】



の場合、Eは水素、炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状アルキルまたはアルケニル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル(例3, 3, 3-トリフルオロプロピル)、2-メトキシエチル、2-メチルチオエチル、2-ジメチルアミノエチル、フェニル、ピリジル、ベンジル、ピリジルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、シクロヘキシルメチル、1-メチル-4-ピペリジル、インダニル、1, 3-ベンゾジオキソリル

および 1H-インドリルからなる群より選択される。

【0018】

このフェニルおよびピリジルはハロゲン、メチル、メトキシ、イソプロピルまたはアリルで置換されていてもよい。アルキルとしては、とりわけプロピル、イソブチルが好ましく、アルキル以外では、メチルおよび／またはメトキシで置換されたフェニルが好ましい。n は 1 または 2 を示すが、とりわけ 1 であることが好ましい。

【0019】

Y が

【化30】

-T-G

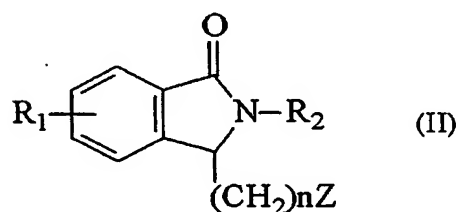
の場合、n は好適には 1～3 を示す。T は酸素、硫黄または NH があげられるが、酸素または硫黄が好ましい。G は水素、炭素数 1～5 の直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数 1～3 の 1 以上のフッ素で置換されているアルキル、2-メトキシエチル、アルキルカルボニルが挙げられるが、とりわけエチル、プロピルが好ましい。n は特に 2 であることが好ましい。

【0020】

合成方法

本発明化合物 (I) のうち、Y がカルボキシル、エステルまたはアミドのものは、たとえば式 (II)

【化31】

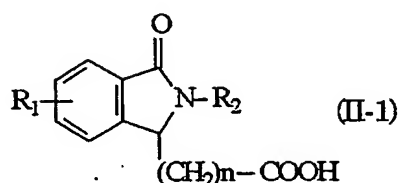


〔式中、各記号は前記と同意義、Z は  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  または  $\text{CN}$  を示す〕で表される化合物を加水分解し、必要によりエステル化またはアミド化することにより製造することができる。

具体的には、

(1) Yがカルボキシル基である化合物 (I)、すなわち式

【化 3 2】



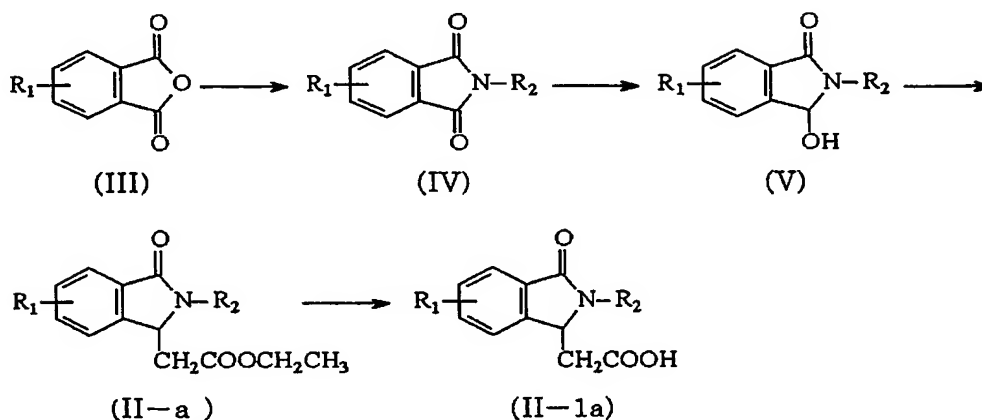
〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $n$  は前記と同意義〕で示される化合物は以下の方法により製造し得る。

【0021】

$n = 1$  の場合

〔反応式中、各記号は前記と同意義〕

【化 3 3】



【0022】

$R_1$ がジメチルである場合の上記式において出発物質となる3,5-または4,5-ジメチル無水フタル酸 (III-1) または (III-2) は、簡易的方法により製造することができる。概略すると、以下に示すように、4,6-ジメチル-2-ピロンおよびクロロ無水マレイン酸を加熱することにより化合物 (III-1) が得られる。

【0023】

また、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンと無水マレイン酸との反応で得ら

れた酸無水物を酢酸溶媒中、臭素と加熱することにより化合物 (III-2) が得られる。

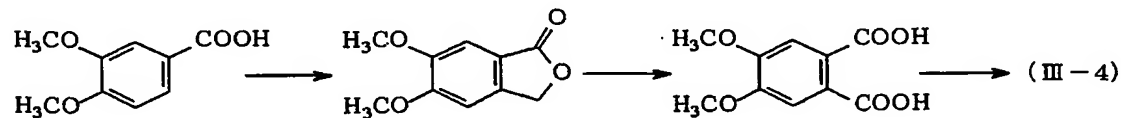
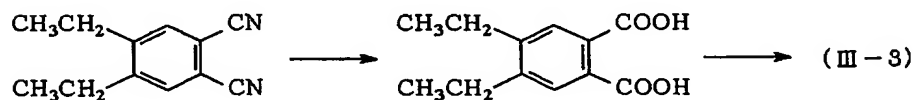
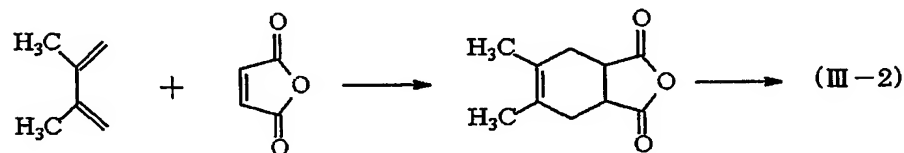
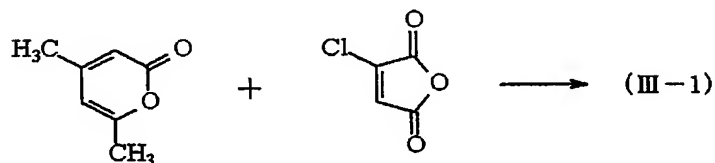
3,6-ジメチル無水フタル酸はJ. Amer. Chem. Soc., 66, 733 (1944) に従って製造することができる。

4,5-ジエチル無水フタル酸 (III-3) はJ. Heterocyclic Chem., 22, 575 (1985) に従って得られたジシアノ体を硫酸によりジカルボン酸へと変換し、無水酢酸で脱水閉環することにより化合物 (III-3) を得ることができる。

また、4,5-ジメトキシ無水フタル酸 (III-4) は、3,4-ジメトキシ安息香酸を塩化水素ガスを飽和させたホルマリン溶液中で加熱してラクトンとした後、水酸化ナトリウム、過マンガン酸カリウムでジカルボン酸へと変換し、無水酢酸で脱水閉環することにより化合物 (III-4) を得ることができる。

【0024】

【化34】



【0025】

上記のごとく適当な化合物 (III) を得、これを酢酸またはジメチルホルムアミド溶媒中、式:  $R_2-NH_2$

[式中、 $R_2$  は前記と同意義]

で表わされるアミンを加熱下で反応させて化合物 (IV) を得る。次いで特開昭 58-189163 に記載されている方法に準じて、化合物 (IV) をメタノール、テトラヒドロフラン混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して化合物 (V) へと導き、トルエン溶媒中、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_3$  と加熱して化合物 (II-a) とした後、アルカリで加水分解することにより (II-1a) を製造することができる。

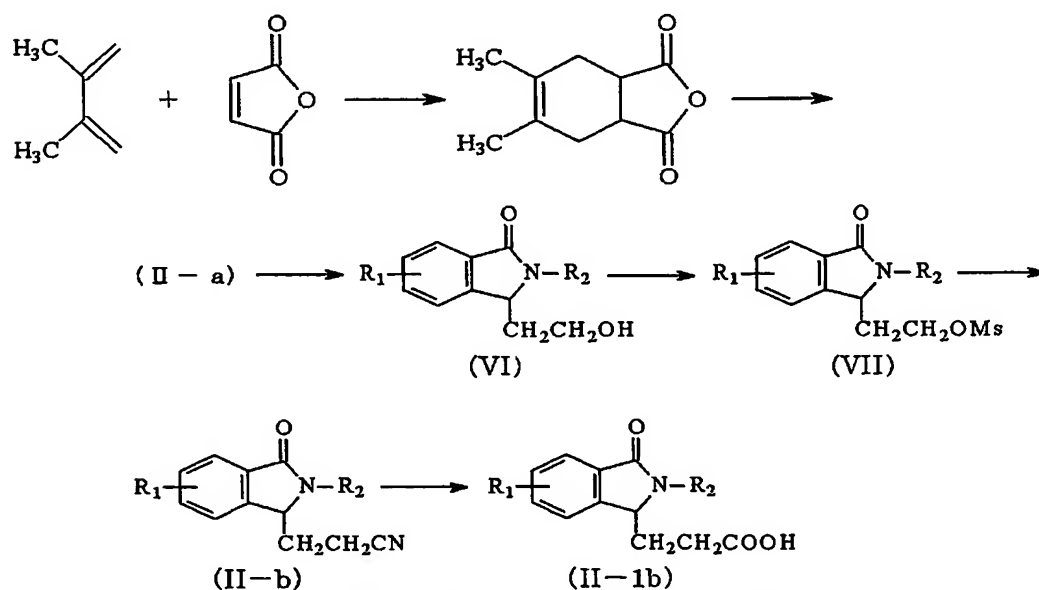
## 【0026】

$n=2$  の場合

前記一般式 (II-a) の化合物 ( $n=1$ ) を出発物質として、下記の反応によって  $n$  が 2 である化合物 (II-1b) を製造することができる。

## 【0027】

## 【化 35】



〔反応式中、 $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれ前記と同意義、Ms はメタンスルホニル基を示す〕

## 【0028】

すなわち、特開昭 58-189163 に記載されている方法に準じて (II-a) をテトラヒドロフラン中、水素化ホウ素リチウムで還元して化合物 (VI) へと導き、メタンスルホニルクロライドを反応させてメシル体 (VII) とする。次いで含水エタノール中、シアン化カリウムと加熱して化合物 (II-b) とした後

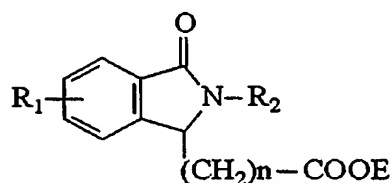
、酸で加水分解することにより  $n$  が 2 である化合物 (II-1b) を製造することができる。

ここで  $R_2$  がピリジルである化合物 (II-a) の還元は、メタノール溶媒中、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを用いて加熱することにより達成できる。

【0029】

(2) Y がエステルである化合物 (I)、すなわち式

【化36】



(II-2)

【0030】

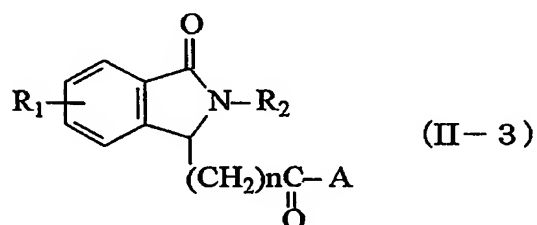
〔式中、各記号は前記と同意義、但し E は水素以外の基である〕

の化合物はカルボン酸 (II-1) を対応するアルコール、フェノールまたはヒドロキシル体とWSC〔1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド〕およびDMAP (4-ジメチルアミノピリジン) 存在下に反応させることにより製造できる。

【0031】

(3) Y がアミドである化合物 (I)、すなわち式

【化37】



〔式中、各記号は前記と同意義、但し A はアルキル以外の基である〕

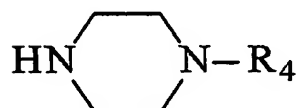
の化合物は、カルボン酸 (II-1) を対応するアミン化合物とWSC〔1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド〕

およびHOB T (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ハイドレート) 存在下にジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン溶媒中で反応させることにより製造できる。

## 【0032】

上記アミン化合物のうち、式

## 【化38】



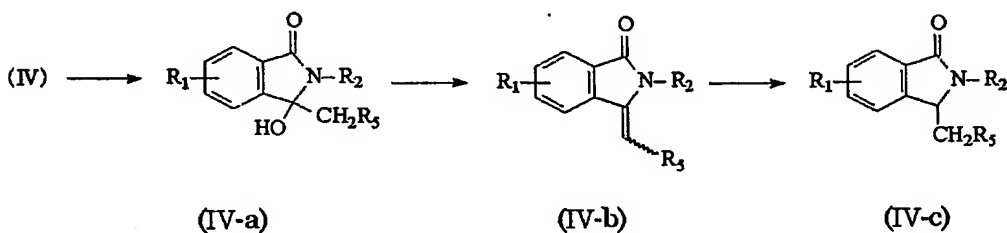
〔式中、R<sub>4</sub> は炭素数3～8までの直鎖または分岐鎖状アルキル、炭素数1～3の1以上のフッ素で置換されているアルキル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチルを示す〕

で表される化合物はJ. Med. Chem., 42, 2870(1999) に記載されている方法に準じて製造することができる。

本発明化合物 (I) のうち、Yが水素のものは、前記化合物 (IV) を出発物質として次の反応により製造することができる。

## 【0033】

## 【化39】

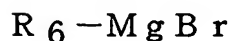


〔式中、各記号は前記と同意義、R<sub>5</sub> はアルキルを示す〕

## 【0034】

すなわち、化合物 (IV) に式

## 【化40】



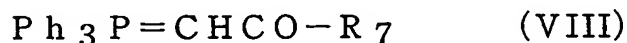
〔式中、R<sub>6</sub> はアルキルを示す〕で表されるグリニヤール試薬を作用させて化合

物 (IV-a) とし、トリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸存在下、ジクロロメタン溶媒中で反応させて化合物 (IV-b) とした後、パラジウムカーボン触媒下、接触還元することにより化合物 (IV-c) を製造することができる。

## 【0035】

本発明化合物 (I) のうち、Y がアルキルケトンのは、前記化合物 (V) を式：

## 【化 4 1】



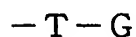
〔式中、 $\text{R}_7$  は低級アルキルを示す〕

で表される化合物と反応させることにより一工程で製造できる。ここで一般式 (VIII) の化合物は Synthesis, 1055 (1987) に記載された公知の方法に準じて製造することができる。

## 【0036】

本発明化合物 (I) のうち、Y が式

## 【化 4 2】



〔式中、T および G は前記と同意義、但し G は水素およびアルキルカルボニル以外の基である〕

および前記式 (J) で表される化合物は、前記化合物 (VII) を式

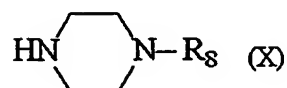
## 【化 4 3】



〔式中、G および T は前記と同意義、但し G は水素およびアルキルカルボニル以外の基である〕

で表されるアルコール、チオール、アミン化合物または式

## 【化 4 4】



〔式中、 $\text{R}_8$  は前記  $\text{R}_3$  と同意義〕で表される化合物と反応させることにより製



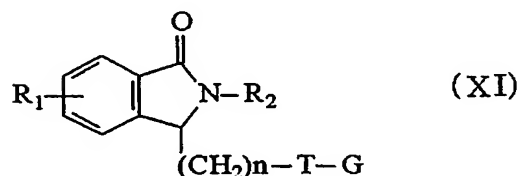
造することができる。

【0037】

具体的には

(1) Tが酸素または硫黄である化合物 (I)、すなわち式

【化45】



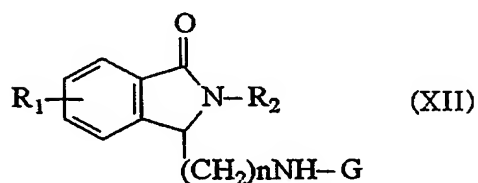
〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、T、Gおよびnは前記と同意義、但しTは酸素または硫黄であり、Gは水素およびアルキルカルボニル以外の基である〕

で示される化合物は、対応するアルコールまたはチオールと、金属ナトリウムとで調製したアルコラートまたはチオラートを前記化合物 (VII) と加熱下で反応させることにより製造し得る。

【0038】

(2) TがNHである化合物 (I)、すなわち式

【化46】

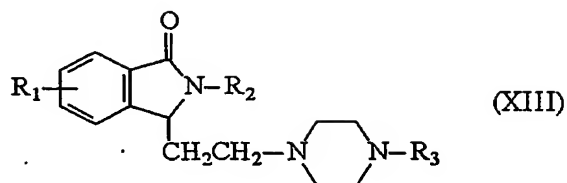


〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ およびnは前記と同意義、Gは低級アルキルを示す〕  
の化合物は、対応するアミンを反応溶媒を兼ねて、前記化合物 (VII) と反応させることにより製造できる。

【0039】

(3) Yが前記式 (J) である化合物 (I)、すなわち式

## 【化 4 7】

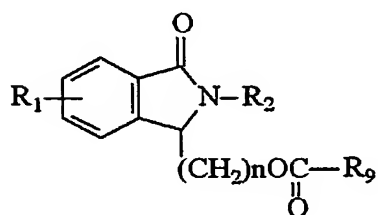


〔式中、各記号は前記と同意義〕の化合物は、前記式 (X) の化合物をトリエチルアミン存在下、前記化合物 (VII) と反応させることにより製造できる。

## 【0040】

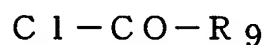
本発明化合物 (I) のうち T が酸素、G がアルキルカルボニルである化合物、すなわち式

## 【化 4 8】



〔式中、各記号は前記と同意義、但し n は 2、R<sub>9</sub> は低級アルキルを示す〕で表される化合物は、前記化合物 (VI) を式

## 【化 4 9】

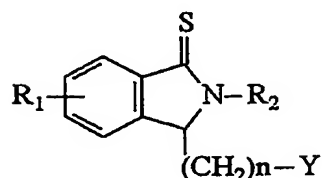


〔式中、R<sub>9</sub> は前記と同意義〕で表される酸クロリドと反応させることにより製造できる。

## 【0041】

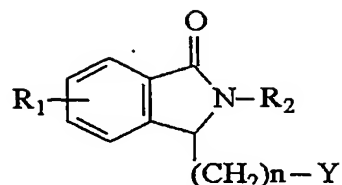
本発明化合物 (I) のうち X が硫黄である化合物、すなわち式

## 【化 5 0】



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物は、式

## 【化51】

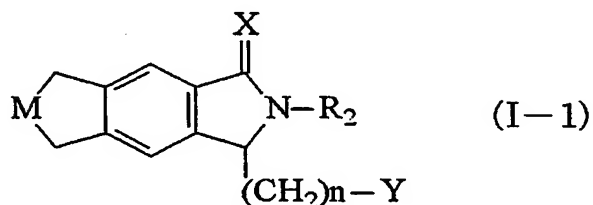


〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物を2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフオスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)とトルエン溶媒中、加熱下で反応させることにより製造することができる。

## 【0042】

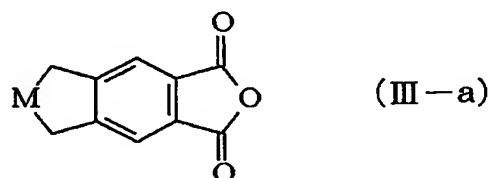
また、本発明の式(I-1)で示される化合物:

## 【化52】



〔式中、各記号は前記と同意義〕は、式(III-a)

## 【化53】



〔式中、Mは前記と同意義〕

で表される化合物を出発物質として、上で説明した化合物(I)の場合と同様の方法で製造できる。

## 【0043】

本発明化合物のうちYがカルボキシル基である化合物、例えば(II-1)は、ナトリウム、カリウム、カルシウムなどと金属塩を形成していてもよい。

## 【0044】

本発明化合物 (I) もしくは (I-1) が塩基性である場合、酸付加塩、とりわけ医薬上許容される酸付加塩を形成していてもよい。酸付加塩としては例えば無機酸 (例、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸)、あるいは有機酸 (例、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸) との塩が挙げられる。

#### 【0045】

本発明の化合物には光学異性体が存在するが、これらの異性体およびラセミ体のいずれもが当然、本発明の範囲に包含されるものである。本発明化合物は、通常、ラセミ体として得られるが、必要に応じて自体公知の方法によって光学活性体に分割してもよい。

#### 【0046】

麻酔の3要素として、意識をなくす鎮静作用、刺激の受容を抑制する鎮痛作用および不必要な体動や有害な反射反応を抑制する筋弛緩作用があり、麻酔の際には、これらの作用を有する薬物を必要に応じ組み合わせて用いられる。本発明のイソインドリン誘導体はヒトを含む哺乳動物に作用し、強い鎮静作用を誘導することから、哺乳動物のための麻酔・鎮静薬として有用に用いることができる。本発明の化合物は、市販されている静脈麻酔薬、例えばプロポフォール、チオペンタールナトリウムなどと比較して薬剤安全域が広く、速やかな導入および速やかな覚醒プロファイルを有する。

#### 【0047】

本発明の化合物は、医薬上許容し得る塩にする、またはシクロデキストリンを溶解補助剤として用いることにより水溶性となるため、理想的な静脈麻酔薬となり得る。医薬上許容し得る塩としては、上記の酸付加塩のほか、Yがカルボキシル基である場合の塩として例示したもののいずれも好適に用いることができる。

#### 【0048】

本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤、点眼剤、眼軟膏、坐剤など種々の剤型で、人を含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的例えば静脈内、硬膜外、脊髄内、皮下、筋肉内等に投与して用いることができる。特に好ましくは、医薬上許容されるビヒクルに直接溶解して、または溶解補

助剤を用いて溶解させて得られる、静脈麻酔薬である。

#### 【0049】

本発明の麻酔・鎮静薬組成物に好適に用いられる医薬上許容されるビヒクルとしては、精製水、生理食塩水、注射用水、リンゲル液が挙げられる。特に生理食塩水が好ましい。

本発明の式 (I) の化合物および式 (I-1) の化合物のほとんどは水溶性である。しかしながら、一部水に溶けにくい化合物を用いる場合には、溶解補助剤を用いることによって水溶液とすることができる。

溶解補助剤としては、シクロデキストリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

#### 【0050】

本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、使用前に水もしくは生理食塩水等の適当なビヒクルと混合して用いられる粉末状組成物として提供されてもよい。

#### 【0051】

本発明の麻酔・鎮静薬組成物には、上記のほか、通常麻酔・鎮静薬組成物に添加される他の成分を含有させてもよい。他の成分としては、以下に限定されることはないが、等張化剤、例えば塩化ナトリウムおよびブドウ糖；緩衝剤、例えばクエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム；防腐剤、例えばベンジルアルコールおよびフェノール；抗酸化剤、例えばピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよびアスコルビン酸；保存剤、例えば塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、クロロブタノールおよびベンジルアルコール；およびキレート剤、例えばEDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸、チオグリセリンが例示される。

#### 【0052】

本発明の麻酔・鎮静薬組成物には、本発明の目的に反しない限り、その他の薬効成分を添加してもよい。

本発明の麻酔・鎮静薬組成物は、特に静脈投与による全身麻酔に用いられる。例えば、外科的手術の際の麻酔の導入、麻酔の維持、および術後の鎮静管理のため。

めに、あるいは集中治療における人工呼吸中の鎮静管理において好適に用いられる。これら麻酔の各段階において、必要に応じてその他の鎮痛薬および／または筋弛緩薬と適宜組み合わせ使用することができる。

#### 【0053】

本発明の式 (I) および (I-1) の化合物もしくはその塩の投与量は特に限定されず、投与対象の年齢、性別、体重、健康状態等、および目的とする麻酔深度や麻酔持続時間などによって適宜選択すればよい。

静脈麻酔薬として使用する場合の典型例としては、全身麻酔の導入時に本発明のイソインドリン誘導体を約0.1～10mg/kg、好ましくは1.0～5.0mg/kgを投与する。麻酔維持には0.5～25mg/kg/時、好ましくは1.0～15mg/kg/時で投与する。集中治療時の鎮静または術後鎮静管理においては0.05～10mg/kg/時、好ましくは0.1～5.0mg/kg/時を投与する態様が挙げられるが、本発明の化合物の投与量はこの数値範囲に限定されるわけではない。

#### 【0054】

以下に試験例、実施例などを示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明がこれらの範囲に限定されるものではない。

#### 【0055】

##### 実施例 1

##### 4,5-ジエチル無水フタル酸

##### (a) 4,5-ジエチルフタル酸

1,2-ジシアノ-4,5-ジエチルベンゼン (2.3 g, 12 mmol) を75% 硫酸 (30 ml) 中、150℃で3.5時間加熱攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶を濾取、水洗し、10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、不溶物を濾別した。濾液を濃塩酸で酸性とし、析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより4,5-ジエチルフタル酸 1.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (6H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.67 (4H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.45 (2H, s, PhH), 12.45–13.42 (2H, br s,  $\text{COOH}$ )

#### 【0056】

##### (b) 4,5-ジエチル無水フタル酸

上記(a)の生成物 (1.5 g, 6.7 mmol) を無水酢酸 (10 ml) 中、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、不溶物を濾取、水洗、乾燥することにより標題化合物 0.31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.83 (4H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.80 (2H, s, PhH)

【0057】

#### 実施例 2

##### 3,5-ジメチル無水フタル酸

4,6-ジメチル-2-ピロン (1.0 g, 8.1 mmol) と2-クロロ無水マレイン酸 (1.5 g, 11 mmol) を160℃で3時間加熱攪拌後、析出結晶をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより標題化合物 0.91 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.45 (1H, d, PhH), 7.63 (1H, d, PhH)

【0058】

#### 実施例 3

##### 4,5-ジメチル無水フタル酸

(a) 5,6-ジメチル-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン

無水マレイン酸 (5.4 g, 55 mmol) のベンゼン (50 ml) 溶液に2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン (6.3 ml, 55 mmol) を滴下後、25℃で一夜攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮することにより5,6-ジメチル-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-2-ベンゾフラン-1,3-ジオン 9.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.22-2.54 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.30-3.38 (2H, m, CH)

【0059】

##### (b) 4,5-ジメチル無水フタル酸

上記 (a) の生成物 (9.5 g, 53 mmol) の酢酸 (28 ml) 溶液に、115℃で臭素 (6.1 ml, 0.12 mol) の酢酸 (28 ml) 溶液を45分かけて滴下後、1時間加熱還流した。反応液を一夜放置し、析出結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥

することにより標題化合物 3.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.43 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.87 (2H, s, PhH)

【0060】

実施例 4

4,5-ジメトキシ無水フタル酸

(a) 4,5-ジメトキシフタリド

塩化水素ガスを飽和させたホルマリン (36 ml) に3,4-ジメトキシ安息香酸 (5.0 g, 27 mmol) を加えた後、塩化水素ガスをバブリングしながら、65℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水 (16 ml) を加え、希アンモニア水 (濃アンモニア水: 水=2:3) で中和した。析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより4,5-ジメトキシフタリド 4.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.28 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.24 (1H, s, PhH), 7.27 (1H, s, PhH)

【0061】

(b) 4,5-ジメトキシフタル酸

6% 過マンガン酸カリウム水溶液 (50 ml) に氷冷攪拌下、上記(a)の生成物 (3.0 g, 15 mmol) の2 N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、徐々に25℃に戻しながら一夜攪拌した。反応液にエタノールを加え、沈殿した二酸化マンガンを濾別し、濾液を濃塩酸で酸性にして減圧濃縮した。残渣にメタノールを加え、10分間攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより4,5-ジメトキシフタル酸 4.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.81 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.20 (2H, s, PhH)

【0062】

(c) 4,5-ジメトキシ無水フタル酸

上記(b)の生成物 (4.1 g, 18 mmol) を無水酢酸 (14 ml) 中、10分間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗、乾燥し、減圧濃縮することにより標題化合物 1.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.04 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.38 (2H, s, PhH)



## 【0063】

## 実施例 5

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-酢酸]

(a) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1,3-ジオン 4,5-ジメチル無水フタル酸 (1.7 g, 9.6 mmol) と4-フルオロアニリン (1.1 g, 9.6 mmol) をジメチルホルムアミド中、150℃で1時間加熱攪拌し、放冷後、水を加え、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)イソインドリン-1,3-ジオン 2.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.15–7.22 (2H, m, PhH), 7.38–7.45 (2H, m, PhH), 7.71 (2H, s,  $\text{C}_{4,7}\text{-H}$ )

## 【0064】

(b) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン

上記(a)の生成物 (1.0 g, 3.7 mmol) をメタノール (9 ml)、テトラヒドロフラン (9 ml) に懸濁させ、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g, 3.9 mmol) を徐々に加えた後、この温度で30分間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン0.95 g を得た。

## 【0065】

(c) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-酢酸 エチルエステル]

上記(b)の生成物 (0.90 g, 3.3 mmol) と (カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (1.4 g, 3.9 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (15 ml) 中で3.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=50:1) で精製することにより 5,6-ジメ

チル-2-(4-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-酢酸 エチルエステル] 0.37 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 4.02-4.15 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.46 (1H, dd, CH), 7.10-7.18 (2H, m, PhH), 7.27 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.48-7.54 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ )

#### 【0066】

(d) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-酢酸]

上記(c)の生成物 (0.20 g, 0.59 mmol) をメタノール (1.5 ml)、15%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液 (0.46 ml) 中、75℃で4時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出、水層を濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより標題化合物0.12 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.32 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 5.55 (1H, dd, CH), 7.26-7.30 (2H, m, PhH), 7.44 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.54 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.57-7.61 (2H, m, PhH)

#### 【0067】

##### 実施例 6

実施例5と同様にして5,6-ジメチル-2-置換イソインドリン-1,3-ジオンより5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-置換イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-置換イソインドリン-1-酢酸] を得た。

#### 【0068】

##### 実施例 7

5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチルイソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-カルボキシメチルイソインドリ

ン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(3-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-酢酸] (0.50 g, 1.6 mmol)、1-メチルピペラジン (0.16 g, 1.6 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド (0.31 g, 1.6 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ハイドレート (0.25 g, 1.6 mmol) をテトラヒドロフラン (40 ml) 中、25℃で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製することにより標題化合物 0.56 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16–2.26 (2H, m, ピペラジン), 2.27 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.34–2.42 (2H, m, ピペラジン), 2.41 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.20–3.31 (2H, m, ピペラジン), 3.64–3.72 (2H, m, ピペラジン), 5.77 (1H, dd, CH), 6.88–6.93 (1H, m, PhH), 7.38 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.35–7.42 (2H, m, PhH), 7.58–7.62 (1H, m, PhH), 7.68 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

【0069】

#### 実施例 8

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-プロピオン酸]

(a) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン

水素化ホウ素リチウム (80 mg, 3.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に氷冷攪拌下、5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-エトキシカルボニルメチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-酢酸 エチルエステル] (0.63 g, 1.9 mmol) を加え、25℃で39時間攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン 0.51 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01–2.25 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.40

(3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.50 (2H, dd, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.28 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.32 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.52-7.55 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

## 【0070】

(b) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン

上記(a)の生成物 (0.20 g, 0.67 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 ml, 1.0 mmol) のジクロロメタン溶液へメシルクロリド (0.06 ml, 0.78 mmol) を加え、25℃で30分間攪拌した。反応液を水洗、乾燥し、溶媒を減圧下留去して5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン 0.23 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.26-2.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.79 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3.90-4.04 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.29 (1H, dd, CH), 7.14-7.18 (2H, m, PhH), 7.31 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.51-7.54 (2H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

## 【0071】

(c) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-シアノエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキシイソインドリン-1-プロピオニトリル]

上記(b)の生成物 (0.23 g, 0.63 mmol) の80% エタノール溶液にシアン化カリウム (0.12 g, 1.9 mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去して5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-シアノエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキシイソインドリン-1-プロピオニトリル] 0.19 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77-1.99 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 2.28-2.41 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN), 2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.29 (1H, dd, CH), 7.15-7.20 (2H, m, PhH), 7.26 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7.50-7.53 (2H, m, PhH), 7.70 (1H, s, C<sub>4</sub>-H)

## 【0072】

(d) 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-プロピオン酸]

上記(c)の生成物 (0.18 g, 0.58 mmol) を濃塩酸 (10 ml) 中で一夜加熱還流した。反応液に水を加え析出結晶を濾取、水洗、乾燥することにより標題化合物 0.15 gを得た。

## 【0073】

## 実施例 9

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルエチルイソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-カルボキシエチルイソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソイソインドリン-1-プロピオン酸] を用い、実施例7と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64–1.98 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 2.10–2.21 (2H, m, ピペラジン), 2.24 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.24–2.27 (2H, m, ピペラジン), 2.27–2.37 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.04–3.07 (2H, m, ピペラジン), 3.41–3.56 (2H, m, ピペラジン), 5.32 (1H, dd, CH), 7.12–7.16 (2H, m, PhH), 7.26 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.55–7.58 (2H, m, PhH), 7.68 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

## 【0074】

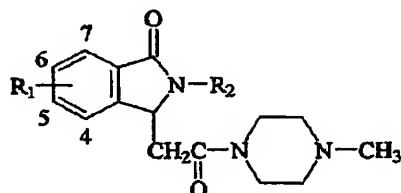
## 実施例 10

実施例7および実施例9と同様にして、第1表および第2表に示す化合物を得た。

。

【表 1】

第 1 表



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	融点 [°C]
1	5-CH <sub>3</sub>		白色結晶
2	4,5-di-CH <sub>3</sub>		153~162(1塩酸塩)
3	4,6-di-CH <sub>3</sub>		161~168(1塩酸塩)
4	4,7-di-CH <sub>3</sub>		160.5~170
5	5,7-di-CH <sub>3</sub>		155~163(1塩酸塩)
6	6,7-di-CH <sub>3</sub>		154~162(1塩酸塩)
7	5,6-di-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		白色結晶
8	5,6-di-CH <sub>3</sub> O		白色結晶

## 【0075】

第1表に示した各化合物のNMR値を示す：

No.1 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.17-2.25 (2H, m, ピペラジン), 2.27 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.34-2.40 (2H, m, ピペラジン), 2.44 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2.47 (3H, s, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 2.83 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3.18-3.33 (2H, m, ピペラジン), 3.58-3.76 (2H, m, ピペラジン), 5.78 (1H, dd, CH), 7.10-7.18 (2H, m, PhH), 7.33 (1H, br d, C<sub>6</sub>-H), 7.41 (1H, br s, C<sub>4</sub>-H), 7.56-7.63 (2H, m, PhH), 7.79 (1H, d, C<sub>7</sub>-H)

## 【0076】

No.2  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92-2.23 (4H, m, ピペラジン), 2.22 (3H, s, N  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.03-3.25 (2H, m, ピペラジン), 3.50-3.58 (2H, m, ピペラジン), 6.02 (1H, dd, CH), 6.87-6.91 (1H, m, PhH), 7.30-7.46 (3H, m, PhH および  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.60-7.66 (2H, m, PhH および  $\text{C}_7\text{-H}$ )

## 【 0 0 7 7 】

No.3  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01-2.33 (4H, m, ピペラジン), 2.23 (3H, s, N  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.65 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.07-3.27 (2H, m, ピペラジン), 3.49-3.60 (2H, m, ピペラジン), 5.98 (1H, dd, CH), 6.87-6.92 (1H, m, PhH), 7.22 (1H, s,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.34-7.45 (2H, m, PhH), 7.56 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.62-7.66 (1H, m, PhH)

## 【 0 0 7 8 】

No.4  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98-2.05 (1H, m, ピペラジン), 2.16-2.35 (3H, m, ピペラジン), 2.22 (3H, s, N $\text{CH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.63 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.83 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.07-3.27 (2H, m, ピペラジン), 3.46-3.60 (2H, m, ピペラジン), 5.97 (1H, dd, CH), 6.87-6.92 (1H, m, PhH), 7.16 (1H, d,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.26 (1H, d,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.33-7.45 (2H, m, PhH), 7.63-7.66 (1H, m, PhH)

## 【 0 0 7 9 】

No.5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.25 (2H, m, ピペラジン), 2.27 (3H, s, N  $\text{CH}_3$ ), 2.37-2.41 (2H, m, ピペラジン), 2.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.88 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.21-3.31 (2H, m, ピペラジン), 3.64-3.76 (2H, m, ピペラジン), 5.75 (1H, dd, CH), 6.88-6.92 (1H, m, PhH), 7.07 (1H, s,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.21 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.34-7.41 (2H, m, PhH), 7.59-7.62 (1H, m, PhH)

## 【 0 0 8 0 】

No.6  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.23 (2H, m, ピペラジン), 2.26 (3H, s, N  $\text{CH}_3$ ), 2.36-2.38 (2H, m, ピペラジン), 2.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.19-3.30 (2H, m, ピペラジ

ン), 3.63-3.72 (2H, m, ピペラジン), 5.74 (1H, dd, CH), 6.89-6.94 (1H, m, PhH), 7.31-7.42 (4H, m, PhH および C<sub>4,5</sub>-H), 7.57-7.61 (1H, m, PhH)

## 【 0 0 8 1 】

No.7 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.20-2.22 (2H, m, ピペラジン), 2.26 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.35-2.37 (2H, m, ピペラジン), 2.43 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.77 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.81 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3.19-3.31 (2H, m, ピペラジン), 3.60-3.74 (2H, m, ピペラジン), 5.77 (1H, dd, CH), 7.11-7.15 (2H, m, PhH), 7.38 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.58-7.61 (2H, m, PhH), 7.73 (1H, s, C<sub>7</sub>-H)

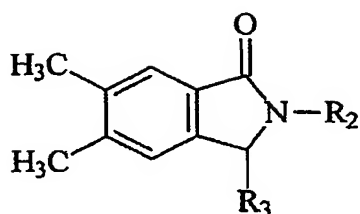
## 【 0 0 8 2 】

No.8 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22-2.41 (4H, m, ピペラジン), 2.26 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.38 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2.85 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 3.24-3.34 (2H, m, ピペラジン), 3.65-3.73 (2H, m, ピペラジン), 3.95 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.71 (1H, dd, CH), 7.12-7.16 (2H, m, PhH), 7.15 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.36 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 7.56-7.60 (2H, m, PhH)

## 【 0 0 8 3 】



【表 2】

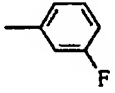
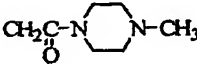
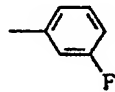
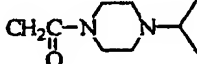
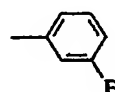
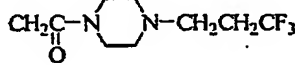
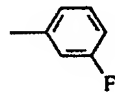
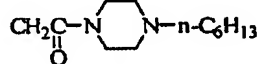
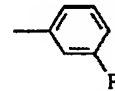
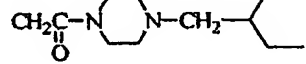
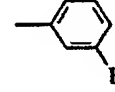
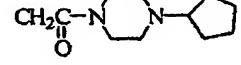
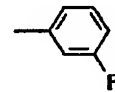

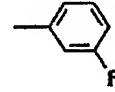
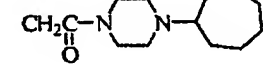


第2表

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
1		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_3$	124~132 (1塩酸塩)
2		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	137~138 (1塩酸塩)
3		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH(CH}_3)_2$	79~84
4		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-cyclopentyl}$	白色結晶
5		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-cyclohexyl}$	170~170.5 (1塩酸塩)
6		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N-CH}_3$	白色結晶

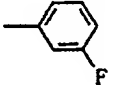
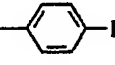
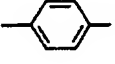
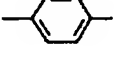
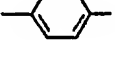
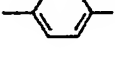
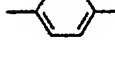
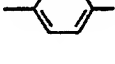
【0084】

【表 3】

No.	R <sub>2</sub>	第2表 R <sub>3</sub>	融点 [°C]
7			141~141.5(1塩酸塩)
8			白色結晶
9			100.5~128(1塩酸塩)
10			115.5~123.5(1塩酸塩)
11			112.5~119(1塩酸塩)
12			白色結晶
13			142.5~144(1塩酸塩)
14			121~139(1塩酸塩)


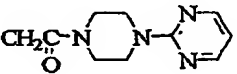

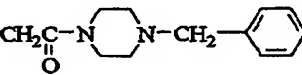

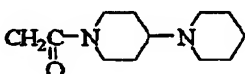



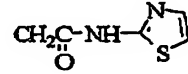
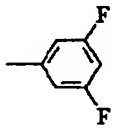
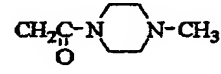
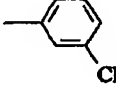
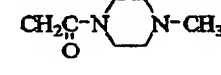

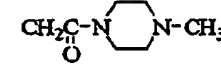
【0085】

【表 4】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
15		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	108.5~116.5 (1塩酸塩)
16		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{H}$	174.5~180 (1塩酸塩)
17		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CH}_3$	146~151 (1塩酸塩)
18		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CH}_3$	185~193 (1塩酸塩)
19		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_7\text{H}_{13})\text{CH}_3$	白色結晶
20		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CH}_2\text{CH}_3$	158~158.5
21		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{C}_6\text{H}_{11}$	159.5~164.5 (1塩酸塩)
22		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	189~192

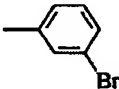
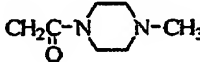
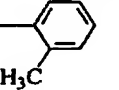
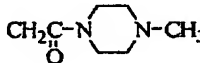
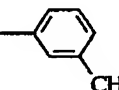
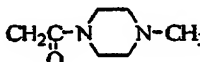
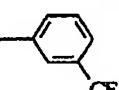
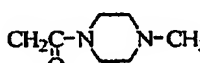
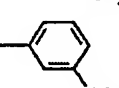

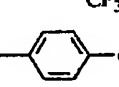
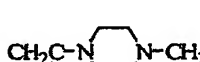
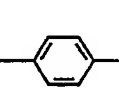
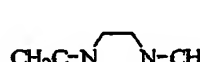
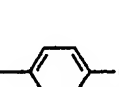
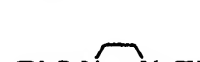
【0086】

【表 5】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
23			207~207.5
24			156.5~160 (1塩酸塩)
25			162~167.5 (1塩酸塩)
26			白色結晶
27			247.5~250
28			145~146 (1塩酸塩)
29			138~144.5 (1塩酸塩)
30			201.5~208.5 (1塩酸塩)

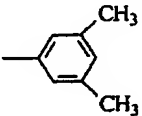
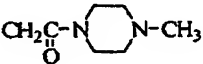
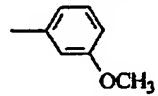
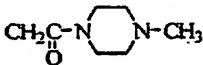
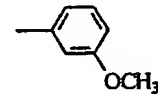

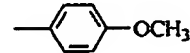
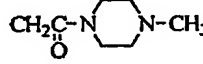
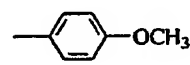
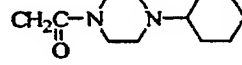
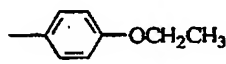
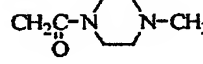
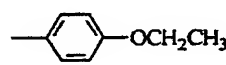
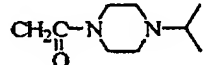
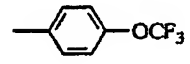
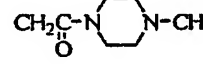
【0087】

第2表

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
31			105~105.5(1塩酸塩)
32			174.5~183(1塩酸塩)
33			136~141.5(1塩酸塩)
34			164.5~166.5(1塩酸塩)
35			156~161
36			163.5~167(1塩酸塩)
37			259.5~261.5(1塩酸塩)
38			163.5~164(1塩酸塩)

【 0 0 8 8 】

【表 7】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
39			169.5~170
40			140~146 (1塩酸塩)
41			146~151 (1塩酸塩)
42			分解 226.5 (1塩酸塩)
43			150~151 (1塩酸塩)
44			141~146.5 (1塩酸塩)
45 (-)-体			90.5~98 (1塩酸塩)
46			257~258.5

【0089】

【表 8】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 (°C)
47			219~226(1塩酸塩)
48			172~175.5(1塩酸塩)
49			175~181(1塩酸塩)
50			194.5~195.5(1塩酸塩)
51			183.5~184(1塩酸塩)
52			158.5~162.5(1塩酸塩)
53			157~158(1塩酸塩)
54			197.5~203(1塩酸塩)

【0090】




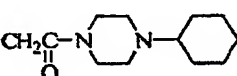
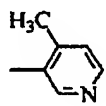
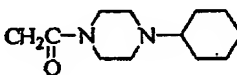
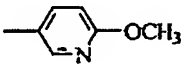
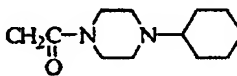

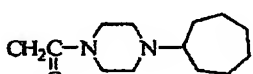

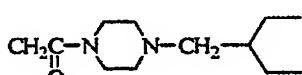

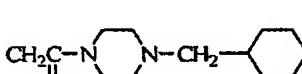

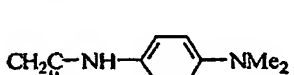
【表 9】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
55			126~126.5(1塩酸塩)
56 (- )体			74.5~82(1塩酸塩)
57			156.5~168(1塩酸塩)
58			145~146(1塩酸塩)
59			138~145
60			150~161(1塩酸塩)
61			148.5~149(1塩酸塩)

【0091】











【表 10】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
62			白色結晶
63			170.5~179(1塩酸塩)
64			白色結晶
65			198~210.5(1塩酸塩)
66			180.5~185(1塩酸塩)
67			161~165.5(1塩酸塩)
68			180~184.5(1塩酸塩)
69			分解 85(1塩酸塩)

【0092】

【表 11】

第2表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
70		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{pyridine}$	白色結晶
71		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$	183.5~191.5 (1塩酸塩)
72		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-cyclohexyl}$	178~180.5 (1塩酸塩)
73		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$	217.5~221.5
74		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-cyclohexyl}$	174.5~176 (1塩酸塩)
75		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	白色結晶
76		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$	白色結晶
77		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$	197~201 (1塩酸塩)

【0093】

## 実施例 11

5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸]

(a) 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1,3-ジオン

4,5-ジメチル無水フタル酸 (2.0 g, 11 mmol) と3-アミノピリジン (1.0 g, 11 mmol) を酢酸 (30 ml) 中で1.5時間加熱還流した。放冷後、水を加え、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 2.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 7.44 (1H, dd, PyH), 7.73 (2H, s,  $\text{C}_{4,7}\text{-H}$ ), 7.83 (1H, ddd, PyH), 8.62 (1H, dd, PyH), 8.78 (1H, d, PyH)

【0094】

(b) 5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

上記 (a) の生成物 (0.50 g, 2.0 mmol) をメタノール (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させ、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (75 mg, 2.0 mmol) を徐々に加えた後、この温度で30分攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン 0.40 g を得た。

【0095】

(c) 5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 エチルエステル]

上記 (b) で得た生成物 (0.40 g, 1.6 mmol) と (カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (0.66 g, 1.9 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (10 ml) 中で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン = 5 : 1) で精製することにより5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 エチルエステル] 0.37 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.54 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 4.03-4.15 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.58 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.48 (1H, dd, PyH), 8.79 (1H, d, PyH)

【0096】

(d) 5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸]

上記(c)で得た生成物(0.20 g, 0.59 mmol)をメタノール(1.5 ml)、15%  $K_2CO_3$ 水溶液(0.46 ml)中、75℃で4時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出、水層を濃塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより標題化合物 0.12 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.36 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.61 (1H, dd,  $CH_2$ ), 2.87 (1H, dd,  $CH_2$ ), 5.69 (1H, dd, CH), 7.49 (1H, s,  $C_7-H$ ), 7.50 (1H, dd, PyH), 7.58 (1H, s,  $C_4-H$ ), 8.02 (1H, br dd, PyH), 8.44 (1H, br d, PyH), 8.84 (1H, d, PyH), 12.31 (1H, br s, COOH)

【0097】

#### 実施例 12

5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル]

5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸] (74 mg, 0.25 mmol)、n-プロピルアルコール (16 mg, 0.27 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (3 mg, 0.025 mmol) のジクロロメタン溶液に、5℃で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロリド (53 mg, 0.27 mmol) を加えた後、1.5時間かけて25℃まで戻した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水洗、乾燥した後、減圧濃縮することにより標題化合物 34 mg を得た。

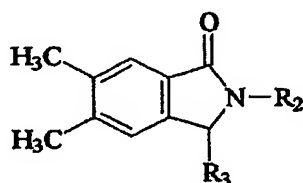
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $CH_2CH_2CH_3$ ), 1.58 (2H, sextet,  $CH_2CH_2CH_3$ ), 2.37 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.39 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.55 (1H, dd,  $CH_2$ ), 2.93 (1H, d,  $CH_2$ ), 3.94-4.06 (2H, m,  $CH_2CH_2CH_3$ ), 5.58 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s,  $C_7-H$ ), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s,  $C_4-H$ ), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.48 (1H, dd, PyH), 8.79 (1H, d, PyH)

【0098】

#### 実施例 13

実施例12と同様にして、第3表に示す化合物を得た。

【表12】

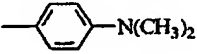
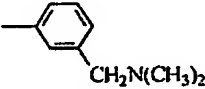
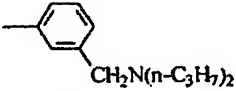




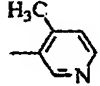
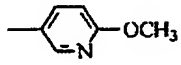


第3表

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 (°C)
1		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	230~232 (1塩酸塩)
2		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_3$	173.5~174
3		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}-\text{CH}_3$	81~81.5 (1塩酸塩)
4		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
5		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	170~171.5
6		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	209~210.5 (1塩酸塩)
7		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶

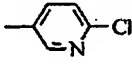
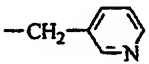
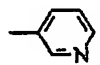
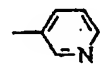
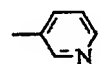
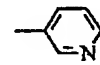
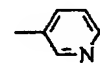
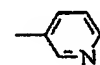
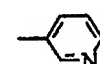
【0099】

【表 13】

第3表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
8		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	154.5~158
9		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
10		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
11		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	93.5~101
12		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	白色結晶
13		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	162.5~169.5(1塩酸塩)
14		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	125.5~126.5
15		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	141.5~145
16		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	124~124.5










【0100】

【表 14】

第3表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
17		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	140~142
18		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
19		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	白色結晶
20 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	140.5~143
21 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	129.5~133.5
22		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	141~143
23		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	116.5~117.5
24 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	134.5~135.5
25 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	128.5~130.5

【0101】

【表 15】







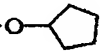

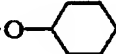

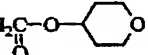

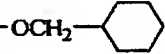
第3表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
26 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	124~124.5
27		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	130~131
28 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	138.5~140
29 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	111~115
30 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	129.5~130
31		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	113~114
32 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	126~127.5
33 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	148.5~149
34 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	108~110

【0102】




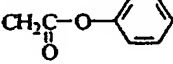

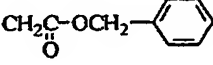

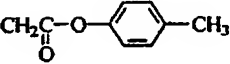

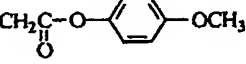

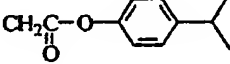

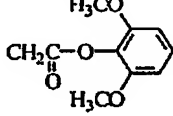

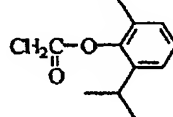
【表 16】

第3表

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
35 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	134.5~135.5
36 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	114.5~116.5
37		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	118~121
38		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	114.5~116
39		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	85~87.5
40 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	187.5~191
41 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	169~169.5
42 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 	159.5~160
43 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ 	141~141.5


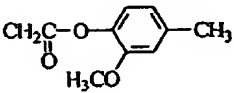

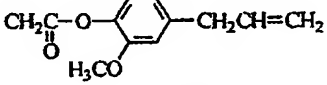

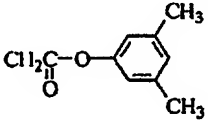

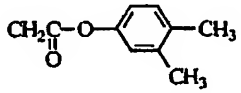

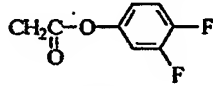

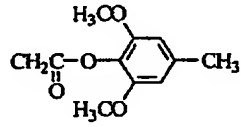

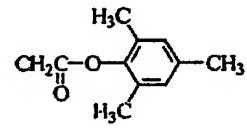
【0103】

【表 17】

第3表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
44 (-)体			165.5~166
45			119.5~122
46 (-)体			162.5~163.5
47 (-)体			143~144
48 (-)体			201.5~202
49 (-)体			160~160.5
50 (-)体			200.5~202


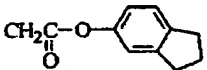

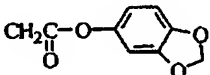

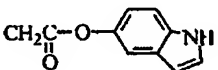

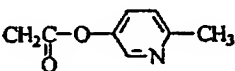

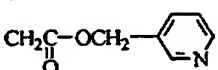
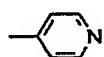
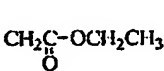
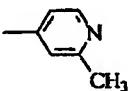
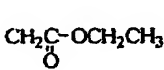
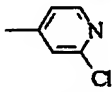
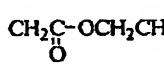
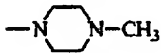
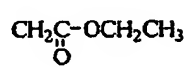
【0104】

【表 18】

第3表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
51 (-)体			141.5~148.5
52 (-)体			140.5~141.5
53 (-)体			128~141.5
54 (-)体			155~155.5
55 (-)体			142.5~145.5
56 (-)体			162.5~167.5
57 (-)体			172~172.5

【0105】

【表 19】

第3表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
58 (-)体			157.5~159
59 (-)体			139~143
60 (-)体			180~184
61 (-)体			142.5~143
62 (-)体			150~151.5
63			140~144.5
64			120.5~125
65			143~143.5
66			195.5~196.5 (1塩酸塩)

【0106】

## 実施例 14

5,6-ジメチル-3-ヘキシル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

(a) 5,6-ジメチル-3-ヘキシル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

金属マグネシウム (0.14 g, 5.6 mmol) と1-ブロモヘキサン (0.78 ml, 5.6 mmol) をアルゴン雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (24 ml) 中、65℃で2時間加熱攪拌した後、5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (0.40 g, 1.6 mmol) を加え、25℃で15分間攪拌した。反応液を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を減圧濃縮して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン=5:1) で精製することにより5,6-ジ

メチル-3-ヘキシル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン 0.23 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.56–1.09 (8H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.73 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.85–2.07 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.27 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.20 (1H, br s, OH), 7.22 (1H, dd, PyH), 7.31 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.34 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.96 (1H, ddd, PyH), 8.29 (1H, dd, PyH), 8.78 (1H, d, PyH)

【0107】

(b) 5,6-ジメチル-3-ヘキシリデン-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

上記(a)の生成物 (0.23 g, 0.69 mmol) を塩化メチレン (3.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (1.4 ml) の混合溶媒中に加え、トリエチルシラン (0.15 ml, 0.96 mmol) を滴下後、25℃で2時間攪拌した。反応液を1N  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液に加え、酢酸エチルで抽出、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン=5：1) で精製することにより5,6-ジメチル-3-ヘキシリデン-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン 91 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32–1.61 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (2H, q,  $=\text{CHCH}_2$ ), 5.47 (1H, t,  $=\text{CHCH}_2$ ), 7.70 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.73 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8.04 (1H, dd, PyH), 8.48 (1H, br d, PyH), 8.91 (1H, br d, PyH), 9.00 (1H, br s, PyH)

【0108】

(c) 5,6-ジメチル-3-ヘキシル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン

上記(b)の生成物 (88 mg, 0.27 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液へ10% パラジウムカーボン 18 mg を加え、水素ガス雰囲気下、25℃で2時間激しく攪拌した。反応液を濾過、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン=5：1) で精製することにより標題化合物 20 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.77 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.77–1.20 (8H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.85–2.02 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.4

1 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.26 (1H, dd, CH), 7.26 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8.15 (1H, br dd, PyH), 8.45 (1H, br d, PyH), 8.77 (1H, br s, PyH)

【0109】

実施例 15

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-オキソペンチル)イソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン (0.30 g, 1.2 mmol) と 2-オキソ-1-トリフェニルフォスフォラニリデンペンタン (0.61 g, 1.8 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (20 ml) 中で20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン=10:1) で精製することにより標題化合物0.14 g を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (2H, d sextet, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33 (2H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (6H, br s, CH<sub>3</sub>), 2.61 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 2.99 (1H, dd, CH<sub>2</sub>), 5.73 (1H, dd, CH), 7.22 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s, C<sub>7</sub>-H), 8.10 (1H, ddd, PyH), 8.47 (1H, br d, PyH), 8.78 (1H, br s, PyH)

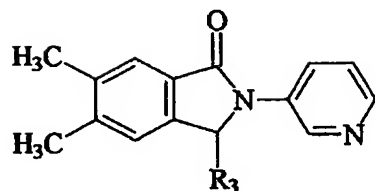
【0110】

実施例 16

実施例14および15と同様にして、第4表に示す化合物が得られた。

【表 20】

第 4 表



No.	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
1	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	141~150.5 (1塩酸塩)
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	137.5~139.5
3	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$	141.5~144
4	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_3$	135~137
5	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	118~120

【0111】

## 実施例 17

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシロキシエチルイソインドリン-1-オン

(a) 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 エチルエステル] (8.4 g, 26 mmol) のメタノール (250 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11 g, 0.52 mol) を徐々に加えた後

、80℃で3時間加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥することにより5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン 6.0 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05–2.13 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.22–2.30 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.53 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.42 (1H, dd, CH), 7.35 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.40 (1H, dd, PyH), 7.70 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8.16 (1H, ddd, PyH), 8.45 (1H, dd, PyH), 8.81 (1H, d, PyH)

### 【0112】

(b) 5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン

上記(a)の生成物 (5.5 g, 20 mmol) の塩化メチレン (140 ml) 溶液に、トリエチルアミン (5.4 ml, 29 mmol) とメタンスルホニルクロリド (2.4 ml, 21 mmol) を加えた後、25℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製することにより標題化合物 5.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.32–2.50 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.81 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.39–3.94 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.03–4.09 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.43 (1H, dd, CH), 7.34 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.42 (1H, dd, PyH), 7.71 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8.15 (1H, br dd, PyH), 8.49 (1H, br d, PyH), 8.82 (1H, d, PyH)

### 【0113】

#### 実施例 18

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-プロポキシエチル)イソインドリン-1-オン

金属ナトリウム (6.4 mg, 0.28 mmol) をプロパノール (2 ml) 中、110℃で1時間加熱撹拌した後、5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシルオキシエチルイソインドリン-1-オン (50 mg, 0.14 mmol) を加え、90℃で3時間加熱撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル=1:1) で精製す



ることにより標題化合物 12 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50 (2H, sextet,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.03–2.09 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.20–2.26 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.17–3.33 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.39 (1H, dd, CH), 7.33 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8.13 (1H, ddd, PyH), 8.46 (1H, dd, PyH), 8.84 (1H, d, PyH)

【0114】

実施例 19

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-[2-(プロピルアミノ)エチル]イソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-メシロキシエチルイソインドリン-1-オン (0.11 g, 0.31 mmol) を *n*-プロピルアミン (3 ml) 中、25℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=15:1) で精製することにより標題化合物 85 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, t,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 (2H, sextet,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.07–2.33 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.39 (1H, dd, CH), 7.31 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.39 (1H, dd, PyH), 7.68 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8.14 (1H, ddd, PyH), 8.44 (1H, dd, PyH), 8.82 (1H, d, PyH)

【0115】

実施例 20

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチルイソインドリン-1-オン

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-メシロキシエチルイソインドリン-1-オン (0.27 g, 0.74 mmol)、*N*-メチルピペラジン (74 mg, 0.74 mmol)、トリエチルアミン (74 mg, 0.74 mmol) のジクロロメタン溶液を、25℃で60時間攪拌した。反応液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=15:1) で精製することにより標題化合物 33 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.93–2.34 (12H, m, ピペラジンおよび  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.20 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.41 (1H, dd, CH), 7.18–7.23 (2H, m, PhH), 7.42 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.57–7.61 (2H, m, PhH), 7.59 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

【0116】

#### 実施例 21

5,6-ジメチル-3-エチルカルボニルオキシエチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 2-[5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-イル]エチル プロピオン酸エステル]

5,6-ジメチル-2-(3-ピリジル)-3-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1-オン (50 mg, 0.18 mmol)、プロピオニルクロリド (16 mg, 0.18 mmol)、トリエチルアミン (18 mg, 0.18 mmol) のジクロロメタン溶液を、25℃で3時間攪拌した。反応液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製することにより標題化合物 43 mgを得た。

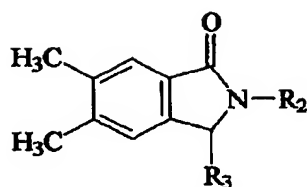
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.11 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.20–2.41 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.76–3.96 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) 5.37 (1H, dd, CH), 7.30 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.41 (1H, dd, PyH), 7.69 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8.18 (1H, br d, PyH), 8.47 (1H, br d, PyH), 8.79 (1H, br s, PyH)

【0117】

#### 実施例 22

実施例18、19、20および21と同様にして、第5表に示す化合物を得た。

【表 21】










第5表

No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
1		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	153~155
2		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	200~202 (1塩酸塩)
3		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	157~176 (1塩酸塩)
4		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	121.5~123.5
5		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	95~97.5
6		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	127~130
7		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	110~111.5

【0118】

【表 22】

第5表			
No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
8		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	94~96
9		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	119~122
10		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	108~111.5
11		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	白色結晶
12		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	117.5~122.5
13		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N-CH <sub>3</sub>	265.4~269.5 (1塩酸塩)
14		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-C(=O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	126.5~128.5

【0119】

## 実施例 23

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチルイソインドリン-1-チオンおよび5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)チオカルボニルメチルイソインドリン-1-チオン

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチルイソインドリン-1-オン (60 mg, 0.15 mmol) と2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフォスフェタン-2,4-ジスルフィド (67 mg, 0.17 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (0.5 ml) 中で30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) で精製することにより標題化合物をそれぞれ

れ14 mg および 25 mg得た。

【0120】

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)  
カルボニルメチルイソインドリン-1-チオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16–2.42 (4H, m, ピペラジン), 2.27 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ),  
2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.48 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (1H, dd,  
 $\text{CH}_2$ ), 3.18–3.36 (2H, m, ピペラジン), 3.49–3.76 (2H, m, ピペラジン), 5.  
80 (1H, dd, CH), 7.14–7.24 (2H, m, PhH), 7.33 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.47–7.5  
6 (2H, m, PhH), 7.89 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

【0121】

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)  
チオカルボニルメチルイソインドリン-1-チオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09–2.60 (4H, m, ピペラジン), 2.28 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ),  
2.37 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (1H, dd,  
 $\text{CH}_2$ ), 3.39–3.55 (2H, m, ピペラジン), 4.15–4.61 (2H, m, ピペラジン), 6.  
31 (1H, dd, CH), 7.15–7.24 (2H, m, PhH), 7.34 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.56–7.6  
6 (2H, m, PhH), 7.90 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ )

【0122】

実施例 24

5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリ  
ン-1-チオン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-チオキソ-2-(3-ピリジル)  
)イソインドリン-1-酢酸 エチルエステル]

5,6-ジメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインド  
リン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)  
イソインドリン-1-酢酸 エチルエステル] (0.10 g, 0.31 mmol) と2,4-ビス(  
4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフォスフェタン-2,4-ジスルフ  
イド (69 mg, 0.17 mmol) をアルゴン雰囲気下、トルエン (1.5 ml) 中で1時間  
加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ク  
ロロホルム: アセトン=10:1) で精製することにより標題化合物 97 mg を得た

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (3H, t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.39 (6H, br s,  $\text{CH}_3$ ), 2.65 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 (1H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 3.98–4.05 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.63 (1H, dd, CH), 7.28 (1H, s,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.47 (1H, dd, PyH), 7.91 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.97 (1H, ddd, PyH), 8.65 (1H, dd, PyH), 8.75 (1H, d, PyH)

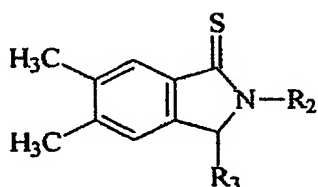
## 【0123】

## 実施例 25

実施例23および24と同様にして、第6表に示す化合物が得られた。

## 【表23】

第6表



No.	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	融点 [°C]
1		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$	217.5~218.5 (1塩酸塩)
2		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$	179.5~180 (1塩酸塩)
3		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$	199.5~202.5
4		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$	169.5~175
5		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	124~127
6 (-)体		$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	118~122.5

## 【0124】

## 実施例 26

(+)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソ

インドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル] および (-)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (-)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル]

(a) (+)-5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸] および (-)-5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [(-)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸]

#### 【0125】

ラセミの5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: 5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸] と(-)-フェニルエチルアミンで塩を形成し、その塩をエタノールを使用して分別再結晶した。得られた塩を1N 塩酸で処理することにより(+)-5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸] を得た。

比旋光度  $[\alpha]^{29}_D = +108.6^\circ$  (c=1.0、クロロホルム:メタノール=1:1)

#### 【0126】

(+)-フェニルエチルアミンを用い上記と同様に行って、(-)-5,6-ジメチル-3-カルボキシメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (-)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸] を得た。

比旋光度  $[\alpha]^{29}_D = -106.4^\circ$  (c=1.0、クロロホルム:メタノール=1:1)

#### 【0127】

(b) (+)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル] および

(-)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (-)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル]

上記生成物(+)体、(-)体それぞれを用い、実施例12と同様に行って光学活性な標題化合物を得た。

(+)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (+)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル]

比旋光度  $[\alpha]_{D}^{28} = +106.3^{\circ}$  (c=1.0、クロロホルム)

【0128】

(-)-5,6-ジメチル-3-プロポキシカルボニルメチル-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-オン [IUPAC名: (-)-5,6-ジメチル-3-オキソ-2-(3-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸 n-プロピルエステル]

比旋光度  $[\alpha]_{D}^{29} = -101.9^{\circ}$  (c=1.0、クロロホルム)

【0129】

#### 薬理学的試験例

本発明化合物の麻酔作用を以下の方法で検討した。

第1表～第6表に記載した化合物を用いて試験を行った。試験に使用した化合物は、塩酸塩として生理食塩水に溶解させて用いた。なお、かかる方法で溶解しなかったものについては、被検化合物を溶解補助剤（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）を用いて溶解させた水溶液として用いた。

マウスの尾静脈に種々の投与用量の薬剤を注入し、正向反射消失の有無および時間で麻酔活性の強さを評価した。結果を第7表に示す。

【0130】



【表 24】

第 7 表

化合物 No.	麻醉活性	化合物 No.	麻醉活性
第 1 表 No.5	++	第 2 表 No.35	+
第 2 表 No.1	+++	第 2 表 No.36	+++
第 2 表 No.2	+++	第 2 表 No.37	+
第 2 表 No.3	++	第 2 表 No.38	++
第 2 表 No.4	++	第 2 表 No.39	++
第 2 表 No.5	++	第 2 表 No.40	+++
第 2 表 No.6	+	第 2 表 No.41	++
第 2 表 No.7	+++	第 2 表 No.42	+++
第 2 表 No.8	+++	第 2 表 No.44	+++
第 2 表 No.12	++	第 2 表 No.45(-)	++
第 2 表 No.13	++	第 2 表 No.48	++
第 2 表 No.15	+	第 2 表 No.52	+++
第 2 表 No.17	+++	第 2 表 No.53	++
第 2 表 No.20	+++	第 2 表 No.55	++
第 2 表 No.21	++	第 2 表 No.56(-)	++
第 2 表 No.24	+	第 2 表 No.60	+
第 2 表 No.28	+++	第 2 表 No.62	+
第 2 表 No.29	+++	第 2 表 No.63	+
第 2 表 No.31	++	第 2 表 No.66	+
第 2 表 No.33	+++	第 2 表 No.67	+
第 2 表 No.34	++	第 2 表 No.68	+

【0131】

【表 25】

第7表

化合物 No.	麻酔活性	化合物 No.	麻酔活性
第3表 No.4	+	第4表 No.2	++
第3表 No.6	+++	第4表 No.5	++
第3表 No.7	++	第5表 No.2	+
第3表 No.14	+	第5表 No.3	++
第3表 No.15	+	第5表 No.4	+++
第3表 No.19	++	第5表 No.5	+++
第3表 No.23	++	第5表 No.10	++
第3表 No.27	++	第6表 No.1	++
第3表 No.28(-)	++	第6表 No.2	++
第3表 No.29(-)	++	第6表 No.4	+
第3表 No.38	+	プロポフォール	+++
第3表 No.39	++	チオペンタールナトリウム	++
第3表 No.49(-)	+++		
第3表 No.52(-)	++		
第3表 No.54(-)	++		
第3表 No.56(-)	+++		
第3表 No.57(-)	++		

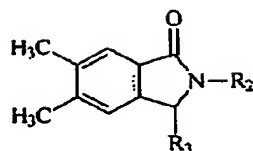
## 【0132】

また一部の化合物については、マウスの50%が正向反射を30秒間以上消失させる最少用量HD<sub>50</sub>値および50%致死量LD<sub>50</sub>値を求め、LD<sub>50</sub> / HD<sub>50</sub>から治療指数(T. I.)を計算し、有効性を検討した。なお、対照として従来、静脈麻酔薬として用いられているプロポフォールおよびチオペンタールナトリウムを用いて同様の試験を行った結果の文献値を示す。これは特開昭50-154410に記載の値である。結果を第8表に示す。

## 【0133】

【表 26】

第 8 表



	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	T. I.(マウス)
ラセミ体			6.92	92.00	13.29
(+)体			25.13	>120	>4.78
(-)体			1.90	64.69	34.05
(-)体			10.00	>120	>12.00
(-)体			12.61	>120	>9.52
ラセミ体			27.10	>100	>3.69
(+)体			75.35	>120	>1.59
(-)体			20.47	>120	>5.86
(-)体			23.07	>120	>5.20
(-)体			14.51	>120	>8.27
(-)体			14.33	>120	>8.37
プロポフォール			13.5	56	4.14
チオペンタールナトリウム			23.5	100	4.26

## 【0134】

上記試験例において示されるように、本発明の化合物のマウスの50%致死量 (LD<sub>50</sub>) は例えば試験した中で最大のものでは120 mg/kg (i.v.) 以上を示し、麻酔薬としての薬効基準である50%催眠量 (HD<sub>50</sub>) と比べて非常に大きい。即ち、薬

剤安全域が極めて広い麻酔薬であることがわかる。

### 【0135】

一方、現在よく使われている麻酔薬であるプロポフォールおよびチオペンタールナトリウムは、それぞれ $HD_{50}=13.5$  mg/kg、 $LD_{50}=56$  mg/kg、治療指数T.I. ( $LD_{50} / HD_{50}$ )= $4.14$ および $HD_{50}=23.5$  mg/kg、 $LD_{50}=100$  mg/kg、T.I.= $4.26$ であり、本発明の化合物より明らかに狭い安全域となっている。

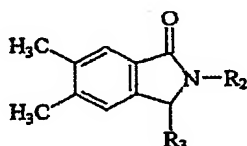
### 【0136】

さらに上記と同様に、マウスへ $2 \times HD_{50}$ 量を投与して麻酔導入時間（薬剤を注入し終わってから正向反射を消失するまでの時間）および覚醒後回復時間（正向反射が正常に戻ってから動物が自発運動を始めるまでの時間）を評価した。結果を第9表に示す。

### 【0137】

【表27】

第 9 表



	R2	R3	麻酔導入時間	覚醒後回復時間
(-)体			0分00秒	6分44秒
(-)体			0分23秒	4分24秒
ラセミ体			0分13秒	3分32秒
(-)体			0分02秒	1分08秒
プロポフォール			0分08秒	4分02秒

### 【0138】

第9表に示された通り、本発明のイソインドリン誘導体は速やかな麻酔導入お

よび速やかな覚醒プロフィールを示す。

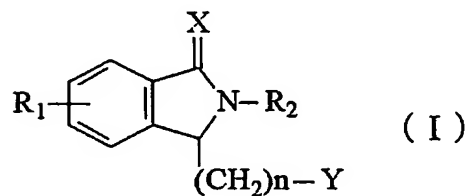
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 速効性を有し、麻酔からの回復が速やかであり、水溶性もしくは水混和性である静脈麻酔薬として有用な新規化合物を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化 1】



で示される、イソインドリン誘導体化合物。本発明の化合物は水に溶解することができ、麻酔・鎮静薬、特に静脈麻酔薬として有用である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 4 2 3 9 9

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 3 9 3 0 2 8 0 3 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 3 年 1 0 月 2 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区伏見町 2 丁目 3 番 5 号

氏 名

丸石製薬株式会社